

Ankilozan Spondilit Hastalarında Serum ADMA Düzeyleri ve Aortun Elastik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Assessment of Serum ADMA Levels and Aortic Elastic Properties in Patients with Ankylosing Spondylitis

Hasan Kaya¹, Ebru Öntürk Tekbaş¹, Faruk Ertaş¹, Ümit İnci¹, Mustafa Oylumlu¹, Murat Yüksel¹, Mesut Aydın¹, İbrahim Batmaz², Hatice Yüksel³, Mehmet Sıddık Ülgen¹

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

¹ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

³ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

ÖZET

Giriş: Ankilozan spondilit kronik inflamatuvar bir hastalık olup, kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olabilmektedir. Bu çalışmada amacımız, kardiyak tutulum olmayan ankilozan spondilit hastalarında aortun elastik özellikleri ile serum asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeylerinin araştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem: Elli beş ankilozan spondilit hastasıyla benzer yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Açlık glukoz, serum lipidleri, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve ADMA düzeyleri çalışıldı. Aortik strain, distensibilite ve sertlik indeksi transtorasik ekokardiyografide aort çapı ölçümleri ve eş zamanlı kan basıncı ölçümleriyle hesaplandı.

Bulgular: Ankilozan spondilit grubunda ESH ve CRP düzeyleri yüksekti. Serum ADMA düzeyleri ankilozan spondilit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (0.76 ± 0.19 ve 0.55 ± 0.12 , $p < 0.001$). Alt grup analizinde, anti-TNF-alfa tedavisi alan grupta konvansiyonel tedavi grubuna göre daha düşük ADMA düzeyi ölçüldü (0.68 ± 0.15 ve 0.87 ± 0.18 , $p < 0.001$). Ortalama aortik strain ve distensibilite değerleri ankilozan spondilit grubunda daha düşük iken, sertlik indeksi daha yüksek saptandı. Korelasyon analizinde ADMA düzeyleri ile aortun elastik özellikleri arasında ilişki izlenmezken, ankilozan spondilit grubunda hastalık süresi ile aortik strain ve distensibilite arasında ters yönde anlamlı korelasyon izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar kardiyak tutulumun olmadığı ankilozan spondilit hastalarında aortik elastisitenin bozulduğunu ve ADMA düzeylerinin arttığını göstermektedir. Ayrıca, aortun elastik özellikleri ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Spondilit, ankilozan; dimetilarginin; ekokardiyografi; aort; elastik modülü.

Geliş Tarihi: 28.03.2013 • **Kabul Tarihi:** 03.04.2013

Yazışma Adresi/
Correspondence

Dr. Hasan Kaya

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır-Türkiye

e-posta

dr_hasankaya@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory disease which may be associated with cardiovascular complications. The aim of the study was to investigate aortic elastic properties and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with ankylosing spondylitis without any cardiac involvement.

Patients and Methods: Fifty-five ankylosing spondylitis patients and 30 age/gender matched healthy subjects were enrolled into this study. Fasting glucose, serum lipids, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and ADMA were studied. Aortic strain, distensibility and stiffness index were calculated from aortic diameters measured by transthoracic echocardiography and simultaneous blood pressure measurements.

Results: ESR and CRP were higher in patients group. Serum ADMA levels were also higher in ankylosing spondylitis than in controls (0.76 ± 0.19 vs. 0.55 ± 0.12 , $p < 0.001$). In subgroup analysis, ADMA was significantly lower in anti-TNF-alfa treatment group than conventional treatment group (0.68 ± 0.15 vs. 0.87 ± 0.18 , $p < 0.001$). Mean aortic strain and distensibility were lower and stiffness index was higher in ankylosing spondylitis group than controls. No correlation between ADMA and aortic elastic properties was observed. In ankylosing spondylitis group, a negative significant correlation was found between duration of ankylosing spondylitis and aortic strain and distensibility.

Conclusion: Our study suggest that patients with ankylosing spondylitis without cardiac involvement, aortic elasticity was impaired and ADMA levels were increased, while there was no significant correlation between aortic elastic properties and ADMA levels.

Key Words: Spondylitis, ankylosing; dimethylarginine; echocardiography; aorta; elastic modulus.

Received: 28.03.2013 • Accepted: 03.04.2013

GİRİŞ

Ankilozan spondilit kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalık olup omurga ve sakroiliyak eklem tutulumuyla karakterizedir⁽¹⁾. Ankilozan spondilit ekstraartiküler dokulardan göz, sindirim sistemi, kalp ve böbrekleri tutabilmektedir⁽²⁾. Kardiyak tutulum şiddeti asemptomatikten, kapak yetersizlikleri, ciddi kalp yetersizliği ve aritmilere kadar geniş bir aralıkta bulunabilmektedir^(3,4). Ankilozan spondilit genel popülasyon ile karşılaştırıldığında yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur⁽⁵⁾. Bu nedenle ankilozan spondilit hastalarında kardiyak tutulumun erken dönemde fark edilmesi klinik olarak önemli bir durumdur.

Aortik sertlik, aort duvarının mekanik gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Aortik strain ve distensibilite aortik elastik özelliklerin bir indeksi olup, bozulması temel olarak ateroskleroz ve inflamasyonla ilişkilidir⁽⁶⁾. Aort elastikiyeti yaşlanma, sigara kullanımı, ateroskleroz, hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kronik böbrek yetersizliği gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak bozulabilmektedir⁽⁷⁻¹²⁾. Aortik sertliğin kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endotel nitrik oksit sentaz enziminin endojen yarışmalı inhibitörüdür. Artmış ADMA düzeyleri endotel disfonksiyonuyla ilişkisi gösterilmiş olup, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız prediktörü olarak kabul edilmektedir⁽¹³⁾.

Literatürde ankilozan spondilit kardiyak tutulumuyla ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır^(3,4). Ankilozan spondilit hastalarında aortik elastik özelliklerin bozulduğunu göz-

teren yayınlar da mevcuttur⁽¹⁴⁾. Ayrıca ankilozan spondilit hastalarında ADMA düzeyleriyle hastalık şiddeti arasında da ilişki gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Ancak, ankilozan spondilit hastalarında aortik elastik özellikleri ile ADMA düzeyleri arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kardiyak tutulum olmayan ankilozan spondilit hastalarında aortun elastik özellikleriyle ADMA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine başvuran, bilinen bir kalp hastalığı olmayan ve modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı konan 55 hasta alındı⁽¹⁶⁾. Tüm hastaların ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve demografik özellikleriyle kullanılan ilaçları kaydedildi. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, önemli kalp kapak hastalığı, ritim bozuklukları, ankilozan spondilit dışında kollajen doku hastalığı varlığı, gebelik veya bilinen herhangi bir sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Benzer yaş ve cinsiyette olan 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm bireylere çalışma konusunda bilgi verildi ve yazılı onam formu imzalatıldı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalar ekokardiyografi laboratuvarında EKG monitörizasyonu eşliğinde, sırt üstü sol yana yatar pozisyonda, GE Vivid S6 ekokardiyografi cihazıyla (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) incelemeye alındı.

Parasternal uzun eksen görüntülerinden alınan M-mod görüntüleri ile asendan aorta sistolik ve diyastolik çapları aort kapağın yaklaşık 3 cm üzerinden, aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı. Aortun sistolik çapı (AoS) aort kapağı tam açık konumda iken, aortun diyastolik çapı (AoD) EKG kayıtlarında QRS'nin tepe noktası ile eş zamanlı olarak ölçüldü. Arka arkaya üç atımda ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı.

Ekokardiyografik incelemeyle eş zamanlı tüm olguların sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçları, muayene öncesi ve yatar pozisyonda en az beş dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden cıvalı sfigmomanometre kullanılarak üç ölçümün ortalaması olarak kaydedildi.

Aortik sertlik aşağıdaki formüllere göre hesaplandı^(17,18).

$$\text{Aortik strain (\%)} = 100 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$$

$$\text{Aortik distensibilite (cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-6}) = 2 \times \text{Aortik strain} / \text{nabız basıncı}$$

$$\text{Aortik sertlik indeksi (Beta indeksi)} = \text{Logaritma (sistolik basınç/diyastolik basınç)} / \text{Aortik strain}$$

Laboratuvar İncelemesi

Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde kan alınarak açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL ve LDL

kolesterol, trigliserid, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ölçüldü. ADMA ölçümü için vakumlu EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri, tüpler +4°C'de beş dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri analiz edilene kadar -80°C'de muhafaza edildi. ADMA konsantrasyonları ADMA ELISA (Enzyme Immunoassay) kit (Immune Diagnostic) kullanılarak mikroELISA yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel Yöntemler

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Sayısal verilerden normal dağılım gösterenler t-testiyle normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testiyle değerlendirildi. Üç grup arasındaki fark tek yönlü ANOVA testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. ADMA seviyeleri ile aortik sertlik parametrelerinin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. p değerinin < 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarının klinik, demografik ve laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kan basınçları ve beden kitle indeksi (BKİ) aç-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

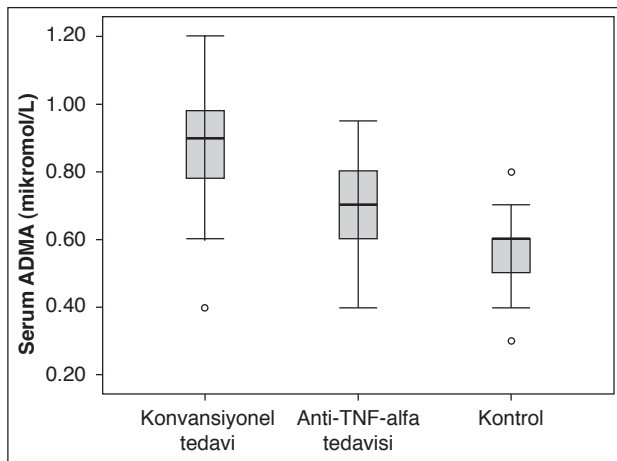
	Ankilozan spondilit (n= 55)	Kontrol (n= 30)	p
Yaş (yıl)	31.7 \pm 7.9	31.1 \pm 7.7	0.734
Erkek cinsiyet (%)	49 (89.1)	26 (86.7)	0.740
Sistolik kan basıncı (mmHg)	107 \pm 12	110 \pm 12	0.181
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	66 \pm 8	70 \pm 9	0.074
Beden kitle indeksi (kg/cm ²)	24.0 \pm 4.2	24.7 \pm 3.5	0.421
Hastalık süresi (yıl)	8.4 \pm 6.4	-	-
HLA-B27 (%)	36 (65.5)	-	-
Anti-TNF- α (%)	33 (60)	-	-
Sigara (%)	9 (16)	5 (17)	0.971
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	22.1 \pm 20.0	12.5 \pm 10.3	0.008
C-reaktif protein (mg/L)	1.42 \pm 2.24	0.39 \pm 0.18	0.014
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93.0 \pm 9.5	95.9 \pm 11.6	0.207
Trigliserid (mg/dL)	128.8 \pm 77.3	153.0 \pm 73.3	0.083
Total kolesterol (mg/dL)	168.7 \pm 40.0	172.8 \pm 31.9	0.624
HDL kolesterol (mg/dL)	42.3 \pm 7.6	43.2 \pm 6.3	0.557
LDL kolesterol (mg/dL)	101.6 \pm 29.9	101.6 \pm 26.4	0.994
ADMA (μ mol/L)	0.76 \pm 0.19	0.55 \pm 0.12	< 0.001

	Ankilozan spondilit (n= 55)	Kontrol (n= 30)	p
Aort kökü (mm)	27.6 ± 2.3	27.1 ± 2.0	0.328
Aortik strain (%)	6.5 ± 2.5	8.8 ± 2.1	< 0.001
Aortik distensibilite (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻⁶)	3.4 ± 1.6	4.5 ± 1.3	0.001
Aortik sertlik indeksi (beta indeksi)	8.6 ± 3.7	5.4 ± 1.3	< 0.001

sından fark bulunmaktaydı. Ankilozan spondilit hastalarının ESH ve CRP değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (sırasıyla, p= 0.008 ve p= 0.014), açlık kan şekeri ve lipid parametreleri benzer saptandı. ADMA düzeyleri ankilozan spondilit grubunda kontrol grubundan daha yüksek saptandı (0.76 ± 0.19 ve 0.55 ± 0.12, p< 0.001). Ankilozan spondilit hastalarından anti-tümör nekroz faktörü-alfa (anti-TNF-α) tedavisi alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında tedavi alan grubun ADMA düzeylerinin daha düşük olduğu izlendi (0.68 ± 0.15 ve 0.87 ± 0.18, p< 0.001) (Şekil 1).

Aortik strain ve distensibilite değerleri ankilozan spondilit hastalarında kontrol grubundan daha düşük saptanırken (sırasıyla, 6.5 ± 2.5 ve 8.8 ± 2.1, p< 0.001; 3.4 ± 1.6 ve 4.5 ± 1.3, p = 0.001), aortik sertlik indeksi daha yüksek bulundu (8.6 ± 3.7 ve 5.4 ± 1.3, p< 0.001) (Tablo 2). Ankilozan spondilit hastalarında anti-TNF-α tedavisi alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında aortik elastik özelliklerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Korelasyon analizinde ADMA düzeyleri ile aortik elastik özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3).



Şekil 1. Konvansiyonel tedavi ve anti-TNF-alfa tedavisi alan ankilozan spondilit hasta grupları ile kontrol grubunun ADMA düzeylerinin boksör torbası grafiği ile gösterilmesi.

	r	p
Aortik strain ve ADMA	-0.095	0.387
Aortik distensibilite ve ADMA	-0.103	0.347
Aortik sertlik indeksi ve ADMA	0.196	0.073

Hastalık süresi ile ADMA düzeyleri ve aortik sertlik indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, aortik strain ve distensibiliteyle anlamlı ters yönde korelasyon izlendi (Tablo 4).

ESH ve CRP ile ADMA ve aort elastisite parametreleri arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada asemptomatik genç ankilozan spondilit hastalarında subklinik organ hasarı araştırıldı. Sonuçlarımız ankilozan spondilit hastalarında aortik sertlik parametrelerinin bozulduğunu ve endotel işlev bozukluğu göstergesi olan ADMA düzeylerinin artmış bulunduğunu göstermektedir.

Ankilozan spondilit hastalarında aortik patolojilerden aortik genişleme, aort yetersizliği ve aortit çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Aortik elastik özelliklerinde bozulma kardiyovasküler kötü sonlanım ile ilişkili bulunmuştur^(7,20). Aortik elastik dokunun fibröz doku ile değişmesi aortik elastisitesinin bozulmasında temel patolojiyi oluşturmaktadır⁽¹⁹⁾. Ankilozan spondilit hastalarında TNF-α, interlökin (IL)-1β ve IL-6 düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu sitokinler

	r	p
ADMA ve hastalık süresi	0.064	0.642
Aortik strain ve hastalık süresi	-0.266	0.049
Aortik distensibilite ve hastalık süresi	-0.287	0.034
Aortik sertlik indeksi ve hastalık süresi	0.200	0.144

aortik intimadaki kollajen ve elastini yıkan metalloproteinazların üretimine neden olduklarından, aortik elastisitede bozulmayla ilişkili oldukları düşünülmektedir^(21,22).

İlk olarak Roldan ve arkadaşları ankilozan spondilit hastalarında aort elastisitesinin hastalık şiddeti, aktivitesi ve tedaviden bağımsız olarak azaldığını göstermişlerdir⁽²³⁾. Demiralp ve arkadaşları ise ankilozan spondilit hastalarında strain ve distensibilitenin azaldığını, beta indeksinin ise arttığını göstermişler, ayrıca bu parametrelerin hastalık süresiyle ilişkili olmadıklarını belirtmişlerdir⁽¹⁴⁾.

Ercan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ankilozan spondilit hastaları ile kontrol grubu arasında aortik elastik özellikler açısından fark olmadığını, ancak ankilozan spondilit hastalarının anti-TNF- α tedavisi alanlarda almayanlara göre strain ve distensibilite değerlerinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir⁽¹⁹⁾. Bu sonuç ankilozan spondilit hastalarının 2/3'ünün anti-TNF- α tedavisi alması nedeniyle tüm ankilozan spondilit hastalarının ortalama değerlerinin yüksek çıkması sonucunda istatistik olarak kontrol grubundan farksız olmasını açıklayabilir.

Capkin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 28 ankilozan spondilit hastasının 28 hafta süren anti-TNF- α tedavisi sonucunda aortik distensibilite değerinde düzelme olmadığını göstermişlerdir⁽²⁴⁾.

Bizim çalışmamızda aortik elastik özelliklerin ankilozan spondilit hastalarında bozulduğu ve hastalık süresiyle ters korelasyon gösterdiği saptandı. Ancak anti-TNF- α tedavisi alanlar ile almayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

ADMA endojen nitrik oksit inhibitörü olup artmış düzeyleri azalmış nitrik oksit üretimi ve vasküler disfonksiyonla ilişkilidir⁽¹³⁾. Yeni kardiyovasküler risk parametresi olarak artmış ADMA, kardiyovasküler olaylarda 3-5 kat artışla ilişkili bulunmuştur^(13,25).

Ankilozan spondilit hastalarında ADMA düzeyleri ilk olarak Sarı ve arkadaşları tarafından araştırılmış olup, ankilozan spondilit hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Ayrıca anti-TNF- α tedavi grubunda kontrol grubuna benzer ADMA düzeylerinin izlenmesi anti-TNF- α tedavisinin vasküler fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olarak yorumlanmıştır. Erre ve arkadaşları 17 ankilozan spondilit hastasında bakılan ADMA düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptamışlardır⁽²⁶⁾. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ankilozan spondilit hastalarının ADMA düzeylerinin yüksek olduğu saptandı, ayrıca anti-TNF- α alan grubun almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük ADMA düzeyleri olduğu gösterildi.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın ana kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olması ve sınırlı sayıda hastayı kapsamasıdır. Hastalar kardiyovasküler olaylar açısından takip edilmediğinden, bulguların prospektif, geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç

Kardiyak tutulum olmayan ankilozan spondilit hastalarında aort elastik özelliklerinde bozulma ve ADMA düzeylerinde artış bulunmaktadır. Bu bulgular ankilozan spondilit hastalarında erken kardiyovasküler tutulumun saptanabileceğini göstermektedir. Ayrıca, anti-TNF- α tedavisi alan ankilozan spondilit hastalarında almayanlara göre daha düşük ADMA düzeylerinin bulunması, bu tedavinin vasküler fonksiyonlarda faydalı etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Condition*. Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1317.
2. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. *Clinical features*. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:663-76.
3. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. *Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients*. *Circulation* 1973;48:1014-27.
4. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:227-32.
5. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkman BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-92.
6. Moysakakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:216-21.
7. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1511-22.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
9. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Flores F, Azmoon S, Ismaeel H, et al. Impaired aortic distensibility measured by computed tomography is associated with the severity of coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:459-69.
10. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in

- diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
11. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004;43:163-8.
 12. Tok D, Özcan F, Kadife İ, Turak O, Başar N, Çağlı K, et al. Elastic properties of the aorta and factors affecting aortic stiffness in patients with metabolic syndrome. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39:365-70.
 13. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006;38:126-36.
 14. Demiralp E, Kardesoglu E, Kiralp MZ, Cebeci BS, Keskin I, Ozmen N, et al. Aortic elasticity in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Cardiol* 2004;59:630-4.
 15. Sari I, Kebapçılar L, Alacacioglu A, Bilgir O, Yıldız Y, Taylan A, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med* 2009;48:1363-8.
 16. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
 17. Erol MK, Yilmaz M, Oztasyonar Y, Sevimli S, Senocak H. Aortic distensibility is increasing in elite athletes. *Am J Cardiol* 2002;89:1002-4.
 18. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990-6.
 19. Ercan S, Goktepe F, Kisacik B, Pehlivan Y, Onat AM, Yavuz F, et al. Subclinical cardiovascular target organ damage manifestations of ankylosing spondylitis in young adult patients. *Mod Rheumatol* 2012.
 20. Sakuragi S, Iwasaki J, Tokunaga N, Hiramatsu S, Ohe T. Aortic stiffness is an independent predictor of left ventricular function in patients with coronary heart disease. *Cardiology* 2005;103:107-12.
 21. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llana J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
 22. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioğlu E, Yorgancıoğlu R. Comparison of serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.
 23. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1397-404.
 24. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Durmus I, Karaman K, Karaca A, et al. Anti-TNF-α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:910-4.
 25. Boger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Elevated levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a marker of cardiovascular disease and mortality. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1124-9.
 26. Erre GL, Sanna P, Zinellu A, Ponchietti A, Fenu P, Sotgia S, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2011;30:21-7.